

细胞动力学与癌

• 宋平根 •

动力学的研究在自然科学领域中是很重要的，我们熟悉的物理学中动力学部分在物理学发展史上就占有特殊重要的地位。然而，生物学领域中的动力学似乎尚不为人们熟知，实际上，生物过程的机制和发展同样离不开动力学原理。

细胞周期

生物学每一个个体的生长和发育都是以细胞的生长和加多为条件的，而生长和分裂是细胞的两个重要特性。在单细胞生物中，细胞分裂就是一种真实的繁殖；通过这种过程，两个或者更多个体从原来的个体产生出来。而在多细胞生物中，一个个体则是从一个最初的细胞产生得来的，这个细胞及其后代重复地增殖，便决定了个体的生长和发育。总之，细胞的增殖是通过

一个重要原因。

近两年来，中国科学院高能物理研究所高能天体物理实验室也开展了寻找 γ 脉冲星的工作。在两年工作的基础上，我们选择从 PSR1820-11 方向来的 γ 光子，对每一个选中的 γ 光子的到达时刻进行了精确的双星轨道修正，然后，对于各种可能的辐射周期和周期变率数值，计算每一个 γ 光子的辐射相位。经过一个多月的努力，终于在一次 COS-B 观测的数据中得到了存在脉冲 γ 辐射的证据。图 3 是对于周期为 $p = 0.279824$ 秒，能量为 50—6000 MeV γ 光子的相位分布。从图上可以看出，相当多的 γ 光子集中在一个窄的相位区域中，如果不存在周期为 P 的脉冲 γ 辐射，则 γ 光子的相位应当均匀地分布于各个相位道。从均匀相位分布由统计涨落产生图 3 的周期性结构的概率只有十亿分之二。在得到图 3 的计算过程中，我们对大约 5 万个不同的周期和周期变率值进行了相位分析。（所以这一脉冲周期发射现象由统计涨落引起的概率只有十万分之一），除此之外，我们从另外四次在不同时间进行的独立观测数据，都得到了类似的结果。所以，我们可以很肯定地说，PSR1820-11 是一个双星 γ 脉冲星。

射电观测得到 PSR1820-11 距离地球约 3 万 6 千光年，比船帆座脉冲星远 20 倍以上。我们知道，辐射流强随距离的平方减弱。PSR1820-11 发射的 γ 射线应比船帆座脉冲星强得多，它是天空中最强的一个 γ 射线脉冲星。

脉冲星是快速旋转的磁中子星，中子星表面磁场

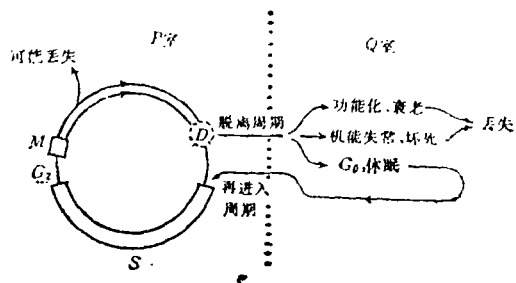


图 1 细胞周期的较复杂的型式。细胞群体可分为增殖的细胞 (P 室) 和非增殖的细胞 (Q 室)，并且静止的 G_0 期细胞可以再进入到细胞周期

过细胞增殖周期 (简称细胞周期) 实现的。一个细胞周期如图 1 所示。

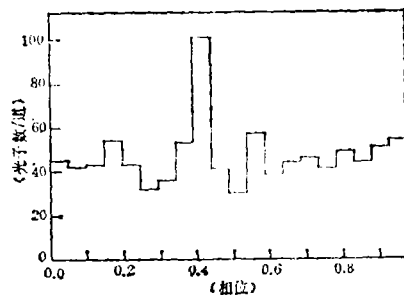


图 3 γ 光子的相位分布

比地球磁场强一千亿倍以上。快速旋转的超强磁场提供了加速带电粒子的条件，是高能宇宙线粒子的重要发源地。主要由中子构成的中子星具有极高的物质密度，一到两个太阳的质量挤压在仅 10 公里左右的小范围里。如果中子星附近有另外一颗恒星，超高密度中子星的强大引力场将吸引伴星物质：每秒钟上千亿吨伴星物质以温度达 10 亿度高温等离子流的形式用接近光速的高速度流，不断地猛烈轰击到中子星表面 (图 4 见封三)，在这样剧烈的吸积过程中，强大的引力能转化为电磁辐射和高能粒子流，高能电磁辐射和高能粒子在通过吸积流时又发生一系列的高能作用过程，辐射出高能 γ 射线。所以邻近双星是高能天体物理现象的一个重要舞台。具有异常强烈的高能 γ 辐射的双星 γ 射线脉冲星 PSR1820-11 必将成为高能天体物理研究的一个重要对象。我们将通过分析它在不同能区中的辐射特性，研究发生在双星系统中的各种高能过程，以推进人们对于双星高能过程的认识。

更进一步的研究表明细胞在细胞周期中运行时顺序通过四个时相：分别称为 G_1 期、 S 期、 G_2 期和 M 期。 S 期为细胞的脱氧核糖核酸即 DNA 的合成期，在 S 期内 DNA 通过复制，含量增加一倍； M 期为细胞的有丝分裂期，细胞在 M 期内通过染色体的凝缩、分离、平均分配到两个子细胞内，在分裂后的子细胞中，其 DNA 含量比 S 期 DNA 合成后的数量减少一半。上述 S 期和 M 期之间有两个空隙（Gap），分别称为 G_1 期和 G_2 期。

以上介绍了连续分裂细胞的细胞周期。这类细胞包括了小肠隐窝上皮细胞、骨髓干细胞、上皮基底层细胞、指数生长的培养细胞等，而涉及不到成年动物中的不分裂细胞，如哺乳动物成熟的红细胞、上皮的角质化细胞和多形性白细胞等。还有一类叫静止细胞，它们在正常情况下不合成 DNA，也不分裂，但通过适当的刺激能使它们再进入细胞周期进行繁殖。这类细胞包括部分肝切除后的再生肝细胞、更换培养基的密度抑制的培养细胞、用植物凝集素来刺激的淋巴细胞等，这类细胞有时也称 G_0 期细胞。

如果把永远失去分裂能力的不分裂细胞以及能够进行 DNA 合成和分裂的细胞（ G_0 期细胞）和连续分裂的增殖细胞放到一起，则为较复杂的细胞周期，如图 1 所示。其中 P 室称为增殖室，包括了沿细胞周期连续分裂的细胞。 Q 室称非增殖室，包括脱离了细胞周期的细胞，其中一些细胞不可逆地分化、功能化、最后死亡；另一部分进行性坏死，再有一部分细胞进入静止状态（ G_0 态），在适当刺激下， G_0 细胞可重新进入周期。

细胞动力学参数

在进一步介绍细胞周期动力学时，我们首先定义一些与动力学有关的参数，主要有：

T_c ：细胞周期，即增殖细胞在周期中通过 G_1 、 S 、 G_2 和 M 四个时相的时间之和。

T_d ：群体的倍增时间，指一个群体的细胞数目增加一倍时所需的间隔时间，通常比 T_c 要大，当群体内所有的细胞都在 P 室时 $T_d = T_c$ 。

K_b ：细胞出生率，指细胞群体中平均每个细胞在单位时间内新增加的细胞数。

K_L ：细胞丢失率，指细胞群体中平均每个细胞在单位时间内丢失的细胞数。

GF ：细胞群体的增殖比，指细胞群体中增殖细胞的数目与群体总细胞数之比。

各种不同类型细胞的周期及周期时相的平均时间长短是不同的，同一类型细胞中由于不同的生理条件，如年龄、生长因子、激素等，它们的细胞周期平均时间也不同，甚至在一个生理上均一的细胞群体中，每一个细胞都有各自的细胞周期时间。由于细胞周期时间的这种变异性，我们就仅能给出一个群体的细胞周期分

布，通常可以取这个分布的众数值作为该群体的细胞周期时间。人体内的正常细胞的细胞周期约在 24 小时左右，但直肠上皮细胞的细胞周期可长达 48 小时，而骨髓细胞的细胞周期又短到 18 小时。至于人类的癌细胞则变化很大，表皮样癌细胞的周期为 24 小时，基底细胞癌为 67 小时，腹水癌细胞为 113 小时等。至于人体肿瘤的倍增时间 T_d 变异就更大了，从 T_d 为 17 天的 Ewing's 肉瘤肺部转移癌到 T_d 为 600 余天的结肠和直肠腺癌各种时间都有。

肿瘤的发生规律

恶性肿瘤是当前危害人类健康最严重的疾病，肿瘤作为人体的寄生物一旦形成，便成为一个独立的生命实体。人们在各个领域中、从不同的角度、在不同的层次上对肿瘤开展了全方位的研究。在细胞水平上，从数量上对肿瘤进行研究的结果，便发展了细胞动力学。

我们已经知道人体肿瘤除绒毛膜上皮癌外都起源于自身的体细胞。人类机体的大部分组织是由三类细胞构成，按分化程度依次为干细胞→成熟细胞→功能细胞。按现代观点，肿瘤的发生主要表现为一种分化障碍而不是成熟细胞或功能细胞丢失分化特性的过程。

干细胞一旦分化异常形成肿瘤细胞，其增殖抑制失控可以无限分裂下去，但并不一定以肿瘤细胞的增殖特性立即分裂增殖并迅速形成有一定体积、临床上较典型的肿瘤。例如，对老年尸检发现，前列腺有潜伏癌变灶的远远多于临床上发现前列腺癌的，也就是说这些癌细胞灶早已形成但长期未发展到临床期；另外，有些乳腺癌切除后十几年，也曾切口处发现过原来类型的肿瘤，显然这是手术后残留下来的癌细胞，这些癌细胞同样也在体内潜伏了很长时间却未发展到临床期。为什么癌细胞已经存在却并没有立即按癌细胞的增殖规律迅速增生发展到临床期？一些动物肿瘤的移植实验表明，典型肿瘤的形成必须要有一个临界量的癌细胞数，也就是当在实验动物间移植肿瘤时，被移植的癌细胞的数量不少于某一指定的阈值。否则，便不能形成典型的肿瘤，该阈值因肿瘤的类型不同而异。例如，肝细胞癌大约为 250,000 个细胞。不过，现已发现，形成转移癌的细胞数要少得多。

细胞群体的增殖规律——细胞动力学

从以上介绍可知，一个肿瘤或细胞群体在实际增殖发展过程中是与细胞的量分不开的。

假定一个标准的细胞其重量约 1 毫克，经十次分裂成 1000 个细胞，重 1 毫克，此时临床上并不能发现，临床上能发现的最小肿瘤大约 1 克左右，细胞总数是十亿个，也就是从 1 个细胞分裂 30 次才行。如果再分裂 10 次，肿瘤将重达 1 公斤，一般已可致死。如果按这样的算法，人癌从临床发现到病人死亡的时间大

体上应在一个月內,然而事实并非如此,那么癌细胞究竟按什么规律发展呢?

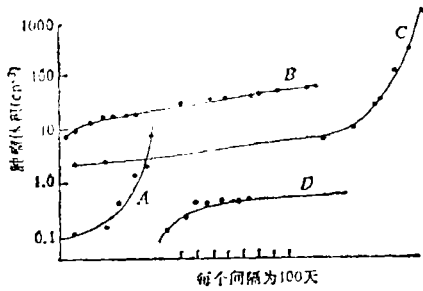


图2 几个典型的肿瘤发展曲线
A. 结肠直肠癌 B. 皮肤纤维肉瘤
C. 甲状腺癌 D. 乳腺癌

图2是几个肿瘤发展的典型曲线,从中不难看出,肿瘤的实际发展过程远比前面的分析要慢得多,也复杂得多,一般都不是指数增长的群体。虽然不同类型的肿瘤其体积变化的曲线不大一样,但起码是有规律可循的,因而人们对不同类型的肿瘤作了不同的假设,建立了许多模型,其中较好的是著名的 Gompertz 公式

$$V = V_0 \exp \left\{ \frac{A}{B} [1 - \exp(-Bt)] \right\}$$

式中 A、B 是两个参数,其意义如下:当肿瘤发生的早期,亦即对应物理学上常用的 t 很小时这一条件,将式中第二个指数按级数展开并代入,当只取 t 的一次方时,上式变为

$$V = V_0 \exp(At)$$

这时的 Gompertz 公式与前述指数增长群体有相同的形式。此处的 A 与指数增长群体中的 $\ln 2/T_c$ 有相同的意义。

满足 Gompertz 公式的倍增时间由定义可得

$$T_d = \frac{\ln 2}{A} \exp(Bt)$$

倍增时间不是常数,肿瘤在生长过程中,体积愈大,倍增时间愈长,这一点和临床上相符合的。上式中 $\ln 2/A$ 有着指数生长群体中的 T_c 的意义,而 $\exp(Bt)$ 是表明此值随时间增长的规律, B 可看成是指数增长率。其实,在导出 Gompertz 公式时,已经假定群体生存的空间、营养等是对群体增殖的限制因素,在群体很小时,这个限制因素不明显,因而是指数增长的,随着群体的增大,限制因素的作用愈来愈明显,因而倍增时间变长了。由于空间、营养等总是有限的,当全部占用完毕后肿瘤应停止生长,所以 Gompertz 公式存在一个极限 V_m 。

$$V_m = V_0 \exp \left(\frac{A}{B} \right)$$

当然,多数情况是肿瘤远未达到此极限时宿主早已死了。

至此,我们还剩下一个问题没有回答清楚。这就是为什么临床肿瘤的症状发展远比用指数增长规律推导出来的速度为慢?或者说倍增时间为什么那么长? Gompertz 公式中的 T_d 为什么随着时间而变大?等等。

如果一个群体中所有细胞都在分裂,其倍增时间 T_d 将等于细胞周期 T_c 。然而,实际上的细胞群体都是增殖的分裂细胞、非分裂细胞及死亡细胞的混合物,因此 T_d 是由 T_c 、GF 和 K_L 共同决定的。在组织中,由于细胞类型不同,使问题更加复杂化。例如,在肿瘤中仅约一半是肿瘤细胞,其余成为纤维细胞、内皮细胞等,在这些细胞间还有细胞间物质等等。显然,这样一个复杂的混合群体其增殖比 GF 一定会比 1 要小,其相应的倍增时间会远远大于肿瘤细胞的细胞周期 T_c 。

实际上使 T_d 变大的另一个更重要的因素是细胞丢失。细胞在周期中,在增生(出生)的同时总是伴随着丢失,丢失大体上可以分五个方面:(1)由于缺血造成意外坏死。这种坏死是病理性的,是多细胞性的常常伴有整片的组织损伤,许多恶性肿瘤都会有这种坏死。(2)分化。恶性癌细胞尽管多数分化程度较低,但往往会有一部分癌细胞向成熟方向分化。如鳞癌细胞向角化方向分化,变成皮屑样物质,最后脱落。(3)细胞缺陷,由分裂中出现的核型异常,如单倍体、多倍体等常因分裂障碍而造成流产。(4)由于营养或免疫控制,癌细胞中总有一部分暂时处于 G_0 态。(5)自然死亡。这是一种起因于核内维持细胞生命基因活性关闭的生理性死亡。这种死亡是单细胞性的,不伴随整片组织的损伤,这种死亡的生化机制目前还不清楚。上述五个方面的细胞丢失(当然还可能有其他原因的丢失),都可以影响肿瘤的生长,例如,如果细胞经过 M 期分裂后产生的两个子细胞,其中一个进入周期,另一个总是丢失,则这样一个群体是稳定的,群体总不变大, $T_d = \infty$ 。当然这是一个假想的例子,但可以说明丢失的重要性。

Bresciani 等人利用脉冲标记放射自显影的方法研究了 7 例病人的皮肤鳞状上皮细胞癌,对全部结果用电子计算机进行拟合处理,得出每个病人癌组织的 T_c 、 T_d 和 GF。通过计算,可得到 K_B 和 K_L 。利用我们以上介绍的细胞动力学知识,可以较好地解释 7 个肿瘤发展快慢的原因。

近年来,由于高技术的不断发展,为细胞动力学的实验工作提供了一些得力的工具,如流式细胞术就是将激光技术、电子技术、计算机技术结合到一起,实现了对细胞进行快速多参数相关测量,其速度可达每秒数千个细胞,对一个细胞相关测量参数可达 8 个,近两年,发展了活细胞检测技术,使实验条件更接近客观真实,可以建立更接近真实情况的细胞动力学。相信经过广大科技人员的努力,攻克癌症只是时间的问题了。